

Lokalizacija hrbtenjače v MR slikah

Manca Šmid

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Tržaška 25, 1000 Ljubljana, Slovenija
E-pošta: ms0419@student.uni-lj.si

Povzetek. Seminarska naloga obravnava povezavo med nevrodegenerativnimi boleznimi centralnega živčevja, kot je multipla skleroza in biomarkerji hrbtenjače v magnetno-rezonančnih slikah. Osredotočala sem se na vratni predel in sicer na vretenca C2 in C3, katerih površina prereza hrbtenjače korelira s stopnjo prizadetosti po lestvici EDSS (ang. Expanded Disability Status Score). V nalogi sem najprej opravila avtomatsko razgradnjo T1 – uteženih MR slik 28 pacientov z različno napredovano multiplo sklerozo, ki je bila opravljena s pomočjo učenja nevronske mreže. Uporabljeni sta bili dve nevronski mreži, ena se je učila na 2D rezinah v transverzalni ravnini za določitev maske hrbtenjače, druga mreža pa se je učila na 2D rezinah v sagitalni ravnini, s katero je bila opravljena razgradnja na C2 in C3 vretenca. Iz maske hrbtenjače sem nato določila CSA (ang. cross-sectional area) vrednost in jo uporabila za izračun korelacije med CSA in EDSS s Spearmanovim rankom. Na koncu sem svoje rezultate primerjala še s podanimi rezultati, ki so bili pridobljeni s programskim paketom SpineToolbox, za kar sem uporabila Bland-Altman analizo. Rezultati so pokazali, da sta najdena modela nevronske mreže pri lokalizaciji in razgradnji hrbtenjače uspešna do te mere, da so izračunane vrednosti CSA razgrajenih slik dovolj točne, da bi lahko iz njih ocenili stopnjo EDSS bolnikov.

Ključne besede: Lokalizacija, hrbtenjača, razgradnja, MR slika, nevronska mreža

1 UVOD

Razne študije kažejo na korelacijo med vrednostmi biomarkerjev hrbtenjače in nevrodegenerativnimi patologijami. Nevrodegenerativne kronične bolezni, ki prizadenejo hrbtenjačo, njihovo napredovanje pa lahko ocenimo z analizo kliničnih biomarkerjev hrbtenjače v MR slikah so na primer cervikalna mielopatija, okuženost s humanim T-limfotropnim virusom 1, tropska spastična parapareza in multipla skleroza. [4]

V seminarski nalogi sem uporabila T1 – utežene magnetno-rezonančne (MR) slike bolnikov z multiplo sklerozo, vnetno, demielinizirajočo in degenerativno boleznijo centralnega živčnega sistema. Multipla skleroza je najpogostejši netravmatičen vzrok za invalidnost pri mladih odraslih. [7] Najpogostejše uporabljeno orodje za klinično oceno prizadetosti telesa in napredovanja bolezni je lestvica statusa invalidnosti oz. nevrološke prizadetosti EDSS (ang. Expanded Disability Status Score). EDSS stopnjo prizadetosti razporedi od 0 do 10, s korakom po 0.5, kjer je 0 zdrava oseba, 6.0 označuje nezmožnost hoje brez opore, 10.0 pa je smrt kot posledica multiple skleroze. [8]

Multipla skleroza prizadene tako možgane kot hrbtenjačo. Magnetno resonančne raziskave in klinična praksa se pogostejše osredotoča na slikanje možganov, kot pa na hrbtenjačo zaradi tehničnih izzivov pri slikanju. Nepravilnosti hrbtenjače ob začetku bolezni imajo

pomembne posledice za diagnozo in prognozo. Zadnje študije slikanja uporabljajo vse bolj izpopolnjene tehnike za izboljšanje odkrivanja in količinsko opredelitev lezij hrbtenjače in njihovo povezavo s telesno prizadetostjo. [9]

Dosedanje ugotovitve so pokazale, da je napredovanje in stopnjo bolezni oz. degeneracijo živčnih vlaken mogoče ugotoviti z merjenjem CSA (ang. cross-sectional area), torej površine hrbtenjače predvsem v predelu vratnih vretenc. Ugotovljeno je bilo, da zmanjšanje CSA močno korelira s stopnjo nevrološke prizadetosti bolnika z multiplo sklerozo. [2], [4], [5]

2 POSTOPKI IN METODE DELA

Podatki za nalogo so bile T1-utežene MR slike 28 bolnikov, obolelih za multiplo sklerozo, referenčni rezultati razgradnje ter podatki o starosti bolnikov in njihove pripadajoče stopnje EDSS.

Za izdelavo seminarske naloge sem uporabila strukturo U-Net, ki definira strukturo nevronske mreže, ki je primerna za uporabo na področju razgradnje slik v biomedicini [12]. Uporabljala sem 2D MR slike glave, na katerih je bila opravljena razgradnja vratnega dela hrbtenjače v transverzalni ravnini za določitev CSA in razgradnja v sagitalni ravnini za določitev vretenc C2 in C3. Kot referenčne razgradnje sem uporabila že podane datoteke, ki so bile pridobljene s pomočjo razgradnje v Spine Toolbox, ki je programski paket za obdelavo MR

slik hrbtenjače. [10]. Sledil je izračun CSA za C2/C3 vretenca in izračun korelacije med CSA in EDSS. Na koncu sem svoje rezultate primerjala z referenčnimi z uporabo Bland-Altman analize in izračunala stopnjo korelacije med CSA C2/C3 ter EDSS.

2.1 Priprava podatkov

Na začetku je bilo potrebno iz podanih 3D slik izluščiti rezine v transversalni in sagitalni ravnini. Pri tem sem zavrnila vse rezine, ki niso vsebovale hrbtenjače, kar sem lahko določila iz referenčnih razgradenj. Iz vsake rezine je bilo nato potrebno izluščiti področje zanimanja (hrbtenjačo), ter obrezati slike, da je bila velikost slik primerna za uporabo v nevronske mreži. Zaradi morebitnih razlik pri procesu zajemanja MRI slik, je bilo potrebno slike še normalizirati.

Vse dobljene slike sem nato še razdelila na učno in testno množico v razmerju 3:1. Slike iz učne množice so bile v nadaljevanju uporabljene za učenje U-Net modela, medtem ko so bile slike iz testne množice uporabljene za validacijo dobljenih modelov.

2.2 Izgradnja in učenje U-Net modela

Za izgradnjo U-Net modela sem uporabila programski paket Keras. Keras je visoko-nivojski programski paket, ki se uporablja za implementacijo globokega učenja z nevronskimi mrežami. Keras je možno kot knjižnico namestiti in uporabljati v programskem jeziku Python.

Za učenje sem morala definirati strukturo nevronske mreže. Za obe nevronske mreže (transverzalna in sagitalna ravnina) je bila uporabljena enaka struktura, s to razliko, da je bilo kot število izhodov v nevronske mreže za sagitalno ravnino določenih 7 izhodov, ker je bilo v sagitalni ravnini potrebno opraviti razgradnjo na 7 različnih razredov (maska hrbtenjače in 6 vretenc).

Kot optimizacijski algoritem sem izbrala algoritem Adam (Adaptive Moment Estimation) [11]. Med učenjem je algoritem izpisoval Dice-ov koeficient, ki je služil kot mera podobnosti med ocenjenimi in referenčnimi razgradnjami.

Ko je bila struktura modela definirana, sem pognala postopek učenja, kjer sem algoritmu podala vhodne slike ter pričakovane izhodne slike oz. razgradnje.

Algoritem učenja je tekel v večih ponovitvah (ang. epoch), kjer se je postopek ponovil z uporabo vseh vhodnih slik. Po vsaki ponovitvi je postopek preveril, ali je našel model, ki je boljši od prejšnjega. Če se je to zgodilo, se je najdeni model shranil v obliki .h5 datoteke.

2.3 Uporaba modela za razgradnjo hrbtenjače in izračun biomarkerja CSA

V nadaljevanju je bilo potrebno uporabiti najdeni model nevronske mreže za lokalizacijo in razgradnjo hrbtenjače. Iz prej izdelanih datotek .h5 sem naložila oba modela U-Net. S pomočjo izhodnih slik razgrajene hrbtenjače v sagitalni ravnini sem lahko določila, katere rezine v transversalni ravnini pripadajo vretencu C2 in

katere pripadajo vretencu C3. Nato sem za vsako najdeno rezino izračunala pripadajočo vrednost CSA.

Izračunane vrednosti CSA sem nato primerjala še z referenčnimi s pomočjo Bland-Altmanovega diagrama.

2.4 Izračun korelacije CSA z EDSS

Z najdenimi vrednostmi CSA za vsako rezino v transversalni ravnini sem nato želela preveriti, kakšna je korelacija med CSA in stopnjami EDSS pacientov. To sem naredila z vizualnim prikazom s pomočjo raztrosnega diagrama in z izračunom Spearmanovega koeficienta ter p-vrednosti.

3 REZULTATI

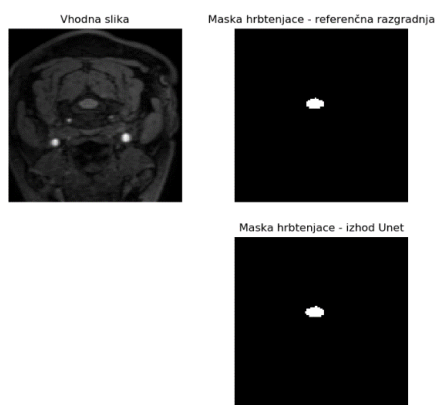
Za kvantitativno ovrednotenje najdenih U-Net modelov je bil uporabljen princip križne korelacije. Vhodne podatke sem razdelila na testno in učno množico, potem pa po izvedenem učenju izračunala povprečno vrednost Dice-ovih koeficientov za obe množici. Rezultate prikazuje tabela 1.

Tabela 1 Izračun povprečnih vrednosti Dice-ovih koeficientov za testno in učno množico

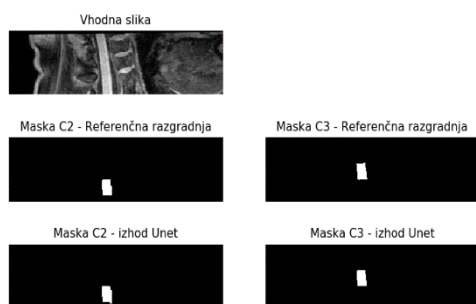
U-Net Model	Učna množica	Testna množica
Transverzalna ravnina	0,9975	0,9974
Sagitalna ravnina	0,9239	0,9287

Iz izračunanih koeficientov lahko vidimo, da so vrednosti med učno in testno množico zelo podobni, kar kaže na to, da je najdeni model nepristranski. To pomeni, da je z enako gotovostjo sposoben opravljati razgradnjo na slikah, na katerih se je učil, kot na slikah, ki jih prej še ni videl.

Za kvalitativno vrednotenje najdenih modelov sem iz testne množice rezin vzela dve naključni rezini (eno iz sagitalne in eno iz transversalne ravnine) ter nad njima izvedla razgradnjo z najdenima modeloma. Rezultati so prikazani na sliki 1 ter na sliki 2.

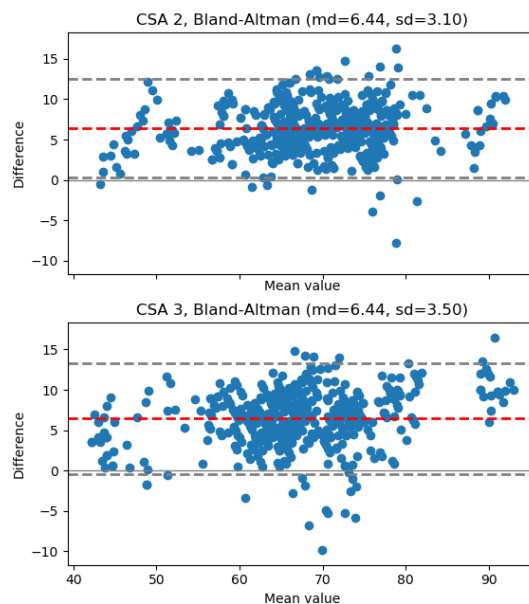


Slika 1: Razgradnja hrbtenjače v transverzalni ravnini



Slika 2: Razgradnja hrbtenjače v sagitalni ravnini

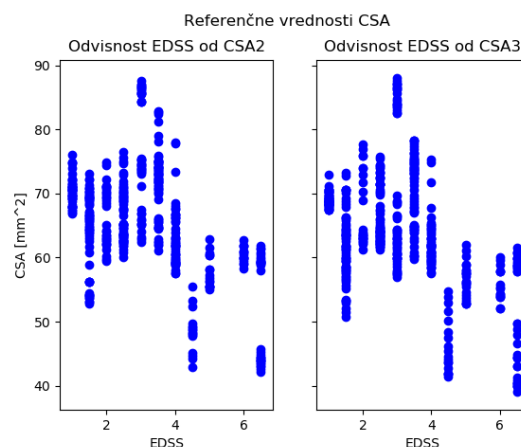
S pomočjo najdenih modelov sem lahko izračunala vrednosti CSA za vsako rezino v sagitalni ravnini. Izračunane vrednosti sem nato primerjala z referenčnimi s pomočjo Bland-Altmanovih diagramov. Rezultati so prikazani na sliki 3.



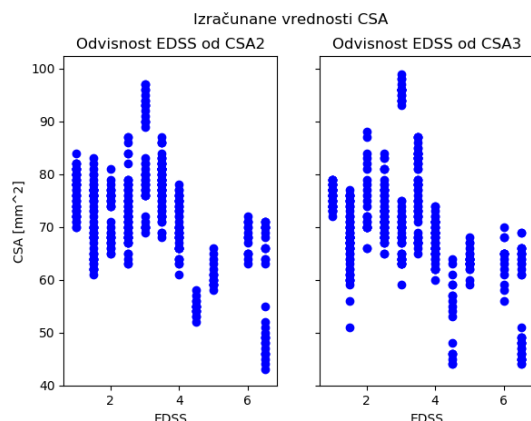
Slika 3 Bland-Altmanov diagram za vrednotenje pravilnosti izračuna biomarkeja CSA

Vidimo lahko, da je v obeh primerih povprečno odstopanje izračunane vrednosti CSA od referenčne enako $6,44 \text{ mm}^2$, standardna deviacija pa je bila za CSA C2 enaka $3,10 \text{ mm}$, za CSA C3 pa $3,50 \text{ mm}$.

Zatem sem želela veljavnost modelov ovrednotiti še s pomočjo izračuna korelacije med dobljenimi CSA in EDSS. Pri tem sem najprej izračunala korelacijo z referenčnimi vrednostmi CSA in EDSS in to primerjala z izračunano korelacijo med izračunanimi vrednostmi CSA in EDSS. Odvisnost CSA od EDSS sem najprej izrisala z raztrosnimi diagrami, ki jih prikazujeta slika 4 in slika 5.



Slika 4 Odvisnost EDSS od referenčnih vrednosti CSA



Slika 5 Odvisnost EDSS od izračunanih vrednosti CSA

Vsaka točka na grafu prikazuje izmerjeno vrednost CSA posamezne slike ter pripadajočo stopnjo EDSS pacienta, ki mu ta slika pripada. Rezultati so v obeh primerih podobni. Viden je padajoči trend, kar kaže na to, da zmanjšana vrednost CSA sovпада s povečano stopnjo EDSS. Zatem sem opravila še izračun Spearmanovega ranka ter p-vrednosti. Rezultati so zbrani v tabeli 2.

Tabela 2 Korelacija med CSA C2/C3 in EDSS

Izvor podatkov	Vretence	Spearmanov rank	p-vrednost
Referenčne vrednosti CSA	C2	-0.4001	0.0349
	C3	-0.4527	0.0156
Izračunane vrednosti CSA	C2	-0.3760	0.0486
	C3	-0.5096	0.0056

Iz rezultatov lahko vidimo, da so izračunane vrednosti Spearmanovega ranka negativne, kar kaže na že prej omenjeno negativno korelacijo med CSA in EDSS. V vseh primerih je p-vrednost manjša od 0.05, kar potrjuje korelacijo med vrednostmi.

4 ZAKLJUČEK

V seminarski nalogi je bilo potrebno z uporabo nevronske mreže najti model, s katerim je možno lokalizacijo in razgradnjo hrbtenjače opraviti avtomatsko in robustno. V ta namen sta bili zgrajeni dve nevronske mreži, ena za razgradnjo hrbtenjače v sagitalni ravnini, druga pa za lokalizacijo hrbtenjače v transverzalni ravnini. Po učenju na MRI slikah in referenčnih razgradnjah 28 pacientov je bilo s križno validacijo prikazano, da sta oba najdena modela nepristranska in sta tako primerna za obdelavo novih in neznanih MRI slik.

S pomočjo najdenih modelov je bilo nato možno iz vhodnih slik izluščiti pozicije vretenc C2 in C3 ter izračunati pripadajoče vrednosti CSA. Točnost tega izračuna je bila prikazana s primerjavo referenčnih vrednosti v obliki Bland-Altmanovih diagramov. Izvedena je bila tudi primerjava z izsledki prejšnjega seminarja, kjer je bila prikazana korelacija med

vrednostmi CSA C2/C3 ter stopnjo EDSS. Tudi v tem primeru je bila iz izračunanih vrednosti Spearmanovega ranka in p-vrednosti ta korelacija vidna.

Iz dobljenih rezultatov je vidno, da dobljena modela omogočata robustno avtomatsko razgradnjo in lokalizacijo hrbtenjače, iz česar bi bilo nato mogoče izračunati pripadajoče vrednosti CSA ter oceniti stopnjo EDSS pacienta.

LITERATURA

- [1] H. Cindrič, "Razgradnja in kvantifikacija hrbtenjače", Seminar Analiza medicinskih slik, pp. 1 - 4 (2018)
- [2] K. Abdel-Aziz *et al.*, "Evidence for early neurodegeneration in the cervical cord of patients with primary progressive multiple sclerosis," *Brain*, vol. 138, no. 6, pp. 1568–1582, Jun. 2015.
- [3] C. Lukas *et al.*, "Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis", *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 86(4):410-8, Apr. 2015
- [4] S. Azodi *et al.*, "Imaging spinal cord atrophy in progressive myelopathies: HTLV-I-associated neurological disease (HAM/TSP) and multiple sclerosis (MS)", *Annals of Neurology*. 82(5):719-728, Nov, 2017
- [5] E. Bernitsas *et al.*, "Spinal cord atrophy in multiple sclerosis and relationship with disability across clinical phenotypes", *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 4, Issue 1, pp. 47 – 51, Jan. 2015
- [6] GJ Lycklyma à Nijeholt *et al.*, "Magnetization transfer ratio of the spinal cord in multiple sclerosis: relationship to atrophy and neurologic disability", 10(2):67-72, Apr. 2000
- [7] K. Scgmierer, "Quantifying multiple sclerosis pathology in post mortem spinal cord using MRI", *NeuroImage*, 182:251-258, Nov. 2018
- [8] J. F. Kurtzke, "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)," *Neurology*, vol. 33, no. 11, pp. 1444–1452, Nov. 1983.
- [9] H. Kearney, D. H. Miller, and O. Ciccarelli, "Spinal cord MRI in multiple sclerosis--diagnostic, prognostic and clinical value," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 11, no. 6, pp. 327–338, Jun. 2015.
- [10] B. De Leener *et al.*, "SCT: Spinal Cord Toolbox, an open-source software for processing spinal cord MRI data," *NeuroImage*, vol. 145, no. Pt A, pp. 24–43, Jan. 2017.
- [11] Diederik, Kingma; Ba, Jimmy (2014). "Adam: A method for stochastic optimization"
- [12] Ronneberger O., Fischer P., Brox T. (2015) U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. In: Navab N., Hornegger J., Wells W., Frangi A. (eds) *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015*. MICCAI 2015. Lecture Notes in Computer Science, vol 9351. Springer, Cham